

EVALUEREN VAN PROTOCOLLEN VAN GENEESMIDDELENONDERZOEK

Toetsingscommissies vervullen in algemene en psychiatrische ziekenhuizen een belangrijke opdracht: het evalueren van de wetenschappelijke deugdelijkheid en de juridische en ethische aanvaardbaarheid van protocollen van geneesmiddelenonderzoek. Hoewel we in ons land inzake geneesmiddelenonderzoek geconfronteerd worden met grote juridische leemten, is op internationaal vlak een steeds verdergaande afstemming van regels voor het uitvoeren van klinisch onderzoek met geneesmiddelen aan de gang. Deze juridische, deontologische en ethische regulering inzake het uitvoeren van klinisch geneesmiddelenonderzoek is een goede zaak vanuit het oogpunt van helderheid en eenvormigheid van vereisten. Een belangrijk gevolg is ook dat het niveau van bescherming van patiënten (proefpersonen) verhoogt. Hierbij gaat het enerzijds om het waarborgen van de veiligheid van de proefpersoon bij wie het geneesmiddel wordt getest, anderzijds waarborgen deze standaarden de veiligheid van de toekomstige patiënt die het geneesmiddel zal gebruiken, doordat er meer zekerheid bestaat over de betrouwbaarheid van de gegevens die het onderzoek oplevert. Met de voorliggende *leidraad ten behoeve van toetsingscommissies met betrekking tot het evalueren van protocollen van geneesmiddelenonderzoek* willen we uitdrukkelijk aansluiten bij belangrijke internationale en nationale tendensen inzake de evaluatie van geneesmiddelenonderzoek. We beogen hiermee een kwaliteitsverhoging van het evaluatieproces van toetsingscommissies in de bij het VVI aan-gesloten instellingen te bewerkstelligen.

In de leidraad wordt op chronologische wijze melding gemaakt van de belangrijkste taken die leden van plaatselijke toetsingscommissies moeten uitvoeren. Hierbij wordt gewezen op zowel procedurele als inhoudelijke aandachtspunten van juridische, deontologische en ethische aard die een kwaliteitsvolle toetsing van geneesmiddelenonderzoek mogelijk moeten maken. De structuur en opbouw van deze leidraad maakt duidelijk dat de ethische bezinning naast een normatief-ethische ook een belangrijke begeleidende-pedagogische functie vervult.

Na de bespreking in de VVI-bestuurscolleges heeft de raad van beheer van het VVI dit advies goedgekeurd en de opdracht gegeven de werking van toetsingscommissies erop af te stemmen. Een belangrijke verantwoordelijkheid ligt hier uiteraard bij de leden van de toetsingscommissies zelf. Maar ook de raad van beheer, de directie en alle artsen die participeren aan geneesmiddelenonderzoek hebben de plicht zich terdege te informeren over de nieuwste juridische, deontologische en ethische regulering inzake deze praktijk. Het is dan ook ten zeerste aanbevolen dit advies met alle betrokkenen grondig te bespreken.

Brussel, 17 december 1999.

C. GASTMANS,
Stafmedewerker.

C. BOONEN,
Algemeen Directeur.

EVALUEREN VAN PROTOCOLLEN VAN GENEESMIDDELENONDERZOEK

INLEIDING

Klinisch wetenschappelijk onderzoek speelt een belangrijke rol in onze samenleving. Zo is bijvoorbeeld de ontwikkeling van nieuwe geneesmiddelen gebaseerd op wetenschappelijk onderzoek. Kenmerkend voor klinisch (geneesmiddelen)onderzoek is dat het rechtstreeks of onrechtstreeks betrekking heeft op de gezondheid en het welzijn van mensen. In dit soort van onderzoek is praktisch altijd een zekere spanning voelbaar. Enerzijds zijn immers waarden en rechten van individuen in het geding, terwijl anderzijds de ‘plicht’ aanwezig is om kennis te verzamelen die de gezondheid en het welzijn van mensen bevordert. Juist omwille van deze ‘ethische’ spanning moet dit geneesmiddelenonderzoek aan een aantal strenge kwaliteitsnormen voldoen. Toetsingscommissies hebben als taak na te gaan in hoeverre protocollen voor geneesmiddelenonderzoek voldoen aan de strenge internationale en nationale richtlijnen die in dit verband zijn opgesteld.

Met deze leidraad willen wij de toepassing van deze belangrijke ethische, deontologische en juridische richtlijnen in de praktijk van het klinisch geneesmiddelenonderzoek in ziekenhuisverband ondersteunen. Deze leidraad bevat een aantal minimale richtlijnen die leden van toetsingscommissies kunnen helpen om de wetenschappelijke deugdelijkheid en de ethische en juridische aanvaardbaarheid van protocollen voor geneesmiddelenonderzoek op een objectieve wijze te evalueren.

Wij beginnen deze leidraad met een bondig overzicht van het normatieve kader zoals dat zowel op internationaal vlak als in ons land vorm heeft gekregen. Daarna gaan we uitvoerig in op de vier belangrijkste taken die toetsingscommissies moeten vervullen:

- Nagaan of aan alle vormvereisten werd voldaan bij het indienen van een klinische studie voor geneesmiddelenonderzoek;

- Oordelen of het experiment als geoorloofd kan worden beschouwd;

- Oordelen of, vanuit ethisch en juridisch standpunt beschouwd, de proefpersoon voldoende bescherming krijgt;
- Opstellen en opvolgen van het ethisch advies.

1. HET NORMATIEVE KADER

1.1. OP INTERNATIONAAL NIVEAU

Op het gebied van het klinisch geneesmiddelenonderzoek hebben zich de afgelopen vijf decennia belangrijke ontwikkelingen voltrokken. Gelijklopend met deze medische (r)evolutie hebben medici, juristen, ethici en politici zich ingespannen om een kader te schetsen waarbinnen klinisch geneesmiddelenonderzoek zich zou dienen af te spelen. Uitgangspunten hierbij waren steeds de bescherming van de grondrechten van de proefpersoon, de verbetering van de kwaliteit van het onderzoek en de onderzoeksresultaten, en de mogelijkheid tot controle achteraf.

Eind jaren tachtig waren deze ‘ontwikkelingen in het veld’ voor de Commissie van de Europese Gemeenschap mede aanleiding om een en ander een meer algemeen geldend en vooral ook bindend karakter te geven. Met de uitvaardiging in juli 1990 van het zogenaamde ‘richtsnoer’ *Good Clinical Practice* kreeg dit zijn definitieve beslag. Richtlijn 91/507/EEG van juli 1991 bepaalt dat klinisch geneesmiddelenonderzoek binnen de Europese Unie moet verlopen volgens de *Good Clinical Practice* richtlijnen. Door het KB van 22 september 1992 is richtlijn 91/507 en de daarbij horende bijlagen omgezet in Belgisch recht. Dit betekent dat ook in ons land de *Good Clinical Practice* richtlijnen moeten worden nageleefd met het oog op de registratie van het nieuwe geneesmiddel.

Sinds januari 1997 is een herziene versie van het Europese richtsnoer *Good Clinical Practice* van kracht. De nieuwe standaard is het resultaat van verdere internationale afstemming. De verdergaande internationale afstemming van regels voor het uitvoeren van klinisch onderzoek met geneesmiddelen is niet alleen een goede zaak vanuit het oogpunt van helderheid en eenvormigheid van vereisten. Een belangrijk gevolg is ook dat het niveau van bescherming van patiënten overal even hoog is, of het onderzoek nu in de Europese Unie, de Verenigde Staten of Japan wordt uitgevoerd. Hierbij gaat het enerzijds om het waarborgen van de veiligheid van de proefpersoon bij wie het geneesmiddel wordt getest, anderzijds waarborgt de *Good Clinical Practice* standaard de veiligheid van de toekomstige patiënt die het geneesmiddel zal gebruiken, doordat er meer zekerheid bestaat over de betrouwbaarheid van de gegevens die het onderzoek oplevert.

Het nieuwe *Good Clinical Practice* richtsnoer staat niet op zichzelf. Er begint zich een samenspel van regels te ontwikkelen, die er gezamenlijk voor zorgen dat klinisch onderzoek met proefpersonen wordt uitgevoerd volgens de principes van de *Verklaring van Helsinki* en de *Conventie Mensenrechten en Biogeneeskunde*. Daarnaast is ook het voorstel van richtlijn van het Europees Parlement betreffende de invoering van goede klinische praktijk bij de uitvoering van klinisch geneesmiddelenonderzoek van belang. In deze leidraad hebben wij met al deze internationale normen rekening gehouden.

1.2. OP BELGISCH NIVEAU

1.2.1. Oprichting en samenstelling van toetsingscommissies

De oprichting en samenstelling van toetsingscommissies zijn wettelijk vastgelegd volgens het koninklijk besluit van 12 augustus 1994 tot wijziging van het koninklijk besluit van 23 oktober 1964 tot bepaling van de normen die door de ziekenhuizen en hun diensten moeten worden nageleefd (Artikel 70 ter WZ-artikel 194 SPW, 25 januari 1999) :

- ieder ziekenhuis (of ziekenhuisgroepering) moet beschikken over een toetsingscommissie.
- de toetsingscommissie bestaat minstens uit 8 en hoogstens uit 15 leden, die beide geslachten vertegenwoordigen, waaronder:
 - een meerderheid artsen die aan het ziekenhuis of aan de ziekenhuisgroepering verbonden zijn;
 - minstens een huisarts die niet aan het ziekenhuis of aan de ziekenhuisgroepering verbonden is;
 - minstens een lid van het verpleegkundig personeel van het ziekenhuis of van de ziekenhuisgroepering;
 - een jurist;
 - belangstellenden, al dan niet aan het ziekenhuis of de ziekenhuisgroepering verbonden, kunnen als lid van de toetsingscommissie worden aangewezen. Het verdient

aanbeveling een ethicus als lid van de commissie op te nemen.

- De hoedanigheid van lid van de toetsingscommissie is onverenigbaar met de functie van directeur van het ziekenhuis, hoofdgeneesheer, voorzitter van de Medische Raad, hoofd van het verpleegkundig departement.
- de toetsingscommissie moet functioneren volgens schriftelijk vastgelegde werkvoorschriften, moet haar activiteiten schriftelijk vastleggen, moet notulen maken van haar vergaderingen en moet werken in overeenstemming met *Good Clinical Practice* en met de relevante wettelijke vereisten.

1.2.2. Vergaderprocedure

- de toetsingscommissie komt vijf keer per jaar samen.
- de toetsingscommissie moet haar besluiten nemen op van tevoren aangekondigde vergaderingen waarbij ten minste het quorum, zoals beschreven in de werkvoorschriften, aanwezig is.
- de toetsingscommissie vergadert volgens een vooraf vastgesteld vergaderschema, dat indien nodig aangepast kan worden.
- van elke vergadering van de toetsingscommissie wordt een nauwkeurig verslag opgesteld.
- de onderzoeker kan informatie verschaffen over ieder aspect van het onderzoek, maar mag niet deelnemen aan het beoordelingsproces in de toetsingscommissie.
- een toetsingscommissie kan niet-leden met expertise op een bepaald gebied uitnodigen om de commissie bij te staan.

2. OPDRACHTEN VAN TOETSINGSCOMMISSIES

2.1. NAGAAN OF AAN ALLE VORMVEREISTEN WERD VOLDAAN BIJ HET INDIENEN VAN EEN KLINISCHE STUDIE VOOR GENEESMIDDELENONDERZOEK

2.1.1. Indiener van onderzoeksprotocol

De aanvraag voor de beoordeling van een onderzoeksprotocol moet ingediend worden bij de voorzitter van de toetsingscommissie. Bij het indienen van het onderzoeksvoorstel moet het duidelijk zijn welke arts (onderzoeker) verantwoordelijk is voor de wetenschappelijke en ethische aspecten van het onderzoek.

2.1.2. Indienprocedure

Toetsingscommissies moeten richtlijnen opstellen i.v.m. het indienen van onderzoeksprotocollen en de aanvraag tot beoordeling ervan. Deze richtlijnen handelen over onder meer:

- naam en adres van de voorzitter van de toetsingscommissie aan wie de aanvraag tot beoordeling moet worden gericht;
- het aantal exemplaren waarin het onderzoeksprotocol moet worden ingediend;
- de taal waarin de documenten (o.a. ten behoeve van de proefpersonen) moeten zijn opgesteld;
- de vereiste documentatie (zie 2.1.3.);
- de deadlines voor het indienen van onderzoeksprotocollen;
- het zeker stellen dat de toetsingscommissie de indiener (onderzoeker) direct schriftelijk op de hoogte stelt betreffende:
 - haar advies betreffende het onderzoek;
 - de overwegingen voor haar advies;
 - het feit of er beroepsprocedures inzake haar advies bestaan en welke deze zijn.
- de regel dat geen proefpersonen tot een klinisch onderzoek

- mogen worden toegelaten voordat het schriftelijk positief oordeel is gegeven door de toetsingscommissie;
- de bepaling dat er geen afwijkingen van of veranderingen in het protocol aangebracht mogen worden zonder dat vooraf een schriftelijk positief oordeel over een amendement door de toetsingscommissie is gegeven, behalve in die gevallen waarbij rechtstreeks gevaar voor de proefpersonen hiertoe noopt;
 - de bepaling dat de onderzoeker de volgende gevallen onmiddellijk moet melden aan de toetsingscommissie:
 - afwijkingen van of veranderingen in het protocol om onmiddellijk gevaar voor de proefpersonen weg te nemen;
 - veranderingen die het risico voor de proefpersonen vergroten en/of het verloop van het klinisch onderzoek significant beïnvloeden;
 - alle bijwerkingen die zowel ernstig als onverwacht zijn;
 - nieuwe informatie die ongunstige consequenties heeft voor de veiligheid van de proefpersonen of de uitvoering van het klinisch onderzoek.

2.1.3. Vereiste documentatie

Volgende documenten moeten ter beoordeling aan de toetsingscommissie worden voorgelegd:

onderzoeksprotocol en bijlagen;

- *informed consent*-formulier dat de onderzoeker bij het onderzoek wil gebruiken;
- procedures om proefpersonen te werven (bijvoorbeeld advertenties);
- schriftelijke informatie die aan de proefpersonen wordt verstrekt;
- *investigator's brochure*;
- alle informatie die beschikbaar is over de veiligheid van het onderzoeksproduct;

- informatie omtrent betalingen en vergoedingen die aan proefpersonen wordt gegeven;
- een recent *curriculum vitae* van de onderzoeker en/of andere documentatie waaruit de kwalificaties van de onderzoeker blijken;
- andere documenten die de toetsingscommissie nodig acht om haar taken te kunnen uitvoeren;
- alle significante beslissingen die door andere toetsingscommissies betreffende dit onderzoeksprotocol zijn genomen.

2.1.4. Registratie van de aanvraag

Toetsingscommissies moeten alle binnengekomen aanvragen voor beoordeling van onderzoeksprotocollen registreren. Deze registratieprocedure omvat onder meer:

- dateren van al het binnengekomen materiaal;
- de formele volledigheid van de aanvraag nakijken;
- de indiener informeren indien de aanvraag onvolledig is;
- de indiener informeren over de vermoedelijke datum waarop de aanvraag beoordeeld zal worden;
- alle leden van de toetsingscommissie informeren over de datum waarop de aanvraag beoordeeld wordt;
- een dossier bijhouden met alle communicatie betreffende de aanvraag.

2.2. OORDELEN OF HET EXPERIMENT ALS GEOORLOOFD KAN WORDEN BESCHOUWD

- De beschikbare pre-klinische en klinische informatie betreffende een onderzoeksproduct moet toereikend zijn om

het onderzoeksvoorstel te onderbouwen.

- De toetsingscommissie onderzoekt de wetenschappelijke deugdelijkheid van het protocol in het licht van de doelstellingen van het onderzoek. Tevens wordt de wetenschappelijke efficiëntie van het onderzoek nagegaan, d.w.z. er mag geen alternatief bestaan met een vergelijkbare doeltreffendheid als het onderzoek met mensen.
- Voor de aanvang van een klinisch onderzoek moeten de te verwachten risico's worden afgewogen tegen het te verwachten voordeel voor de individuele proefpersoon en de samenleving. Een klinisch onderzoek mag alleen worden opgezet en voortgezet als de te verwachten voordelen de risico's rechtvaardigen.
- De toetsingscommissie beoordeelt de kwalificaties (en ervaring) van de onderzoeker voor het voorgestelde onderzoek, zoals die zijn vastgelegd in een recent *curriculum vitae* of elk ander relevant document dat de toetsingscommissie verlangt. Naast de kwalificaties en de ervaring van de onderzoeker gaat de toetsingscommissie ook na of voldoende gekwalificeerd personeel en voldoende onderzoeksfaciliteiten aanwezig zijn om het klinisch onderzoek volgens het onderzoeksprotocol uit te voeren.
- Onderzoeksproducten moeten worden gefabriceerd, gehanteerd en opgeslagen in overeenstemming met de relevante *Good Manufacturing Practice (GMP)*. Zij moeten worden gebruikt in overeenstemming met het goedgekeurde protocol.
- Er moeten systemen worden ingevoerd met procedures die de kwaliteit van elk aspect van het onderzoek waarborgen.
- De commissie moet erop toezien dat inzake financiering duidelijke en verantwoorde afspraken werden gemaakt.

2.3. OORDELEN OF, VANUIT ETHISCH EN JURIDISCH STANDPUNT BESCHOUWD, DE PROEFPERSOON VOLDOENDE BESCHERMING KRIJGT

2.3.1. Algemeen

- De rechten, de veiligheid en het welzijn van de proefpersonen vormen de belangrijkste overwegingen en moeten voorrang hebben op de belangen van wetenschap en samenleving. Speciale aandacht moet worden besteed aan onderzoek waaraan kwetsbare proefpersonen kunnen deelnemen
- De medische zorg voor en de medische beslissingen ten behoeve van proefpersonen moeten altijd vallen onder de verantwoordelijkheid van een bevoegd arts.
- Voorafgaand aan deelname aan een klinisch onderzoek moet van elke proefpersoon een *informed consent* worden verkregen, die geheel vrijwillig is gegeven (zie 2.3.2.).
- Alle informatie betreffende een klinisch onderzoek moet op zodanige wijze worden vastgelegd, behandeld en opgeborgen dat deze beschikbaar is voor nauwgezette rapportage, interpretatie en verificatie.
- De vertrouwelijkheid van de documenten waarmee proefpersonen kunnen worden geïdentificeerd, moet worden beschermd, waarbij de regels voor privacy en vertrouwelijke behandeling moeten worden nageleefd in overeenstemming met de relevante wettelijke vereisten.
- De toetsingscommissie beoordeelt in hoeverre de getroffen regelingen voor schadevergoeding en verzekeringen voldoende waarborgen bieden voor de proefpersoon. De toetsingscommissie beoordeelt tevens eventuele verzekeringen of waarborgen om de aansprakelijkheid van de onderzoeker en de opdrachtgever te dekken.
- De toetsingscommissie moet zowel het bedrag als de wijze van betaling aan proefpersonen beoordelen om zich ervan te vergewissen dat er geen sprake is van enige dwang of buitensporige beïnvloeding van de proefpersonen.

2.3.2. *Informed consent van proefpersonen*

- *Informed consent* is de toestemming, vrij en met kennis van zaken door de proefpersoon gegeven, in verband met de verwerving en het gebruik van medische persoonsgegevens, of met de aantasting van de persoonlijke levenssfeer alsmede met de inbreuk op de psychische en de fysieke integriteit.
- *Informed consent* is een ethische plicht in het kader van elk medisch handelen, dat wil zeggen zowel in de dagelijkse medische praktijk als bij medisch wetenschappelijk onderzoek. In deze leidraad behandelen we alleen *informed consent* bij medisch wetenschappelijk onderzoek.
- Het doel van *informed consent* is het eerbiedigen van de autonomie van de proefpersoon en het waarborgen van zijn welzijn en zijn belangen.
- De toetsingscommissie beoordeelt de inhoud van en de taal waarin het *informed consent* formulier is gesteld. Indien van toepassing, beoordeelt de toetsingscommissie de voorzieningen die getroffen zijn voor proefpersonen die niet bekwaam zijn zelf toe te stemmen in het onderzoek.
- De toetsingscommissie kan verzoeken dat er meer informatie aan de proefpersonen wordt verstrekt dan is beschreven in het *informed consent*-formulier als, naar het oordeel van de toetsingscommissie, deze aanvullende informatie wezenlijk bijdraagt tot de bescherming van de rechten, de veiligheid en het welzijn van de proefpersonen.

2.3.2.1. *De proefpersoon is bekwaam zelf toestemming te verlenen*

- Om *informed consent* te verkrijgen en vast te leggen, moet de onderzoeker zich houden aan de relevante wettelijke vereisten, aan *Good Clinical Practice* en aan de ethische beginselen, die hun oorsprong vinden in de *Verklaring van Helsinki*. Voor aanvang van het onderzoek moet de onderzoeker beschikken over het positief oordeel van de toetsingscommissie met betrekking tot het *informed consent*-formulier en alle andere schriftelijke informatie die aan de proefpersonen wordt verstrekt.

- Het *informed consent*-formulier en alle andere schriftelijke informatie die aan de proefpersonen wordt verstrekt, moeten worden herzien als belangrijke nieuwe informatie beschikbaar komt die relevant kan zijn voor de toestemming van de proefpersoon. De toetsingscommissie moet over elk gewijzigd *informed consent*-formulier en andere schriftelijke informatie een positief oordeel geven voordat dit gebruikt kan worden. De proefpersoon moet op tijd worden geïnformeerd als er nieuwe informatie beschikbaar komt die relevant kan zijn voor de bereidheid van de proefpersoon om deelname aan het onderzoek voort te zetten.
- De onderzoeker mag de proefpersoon niet dwingen of onrechtmatig beïnvloeden om deelname aan een onderzoek te bewerkstelligen of voort te zetten.
- De mondelinge of schriftelijke informatie betreffende het onderzoek, inclusief het *informed consent*-formulier, mogen geen bewoordingen bevatten die er de oorzaak van kunnen zijn dat de proefpersoon afstand doet van welke rechten dan ook, of die de onderzoeker, de instelling of de sponsor vrijwaren van aansprakelijkheid bij nalatigheid.
- De onderzoeker moet de proefpersoon volledig informeren over alle relevante aspecten van het klinisch onderzoek.
- De taal die gebruikt wordt in de mondelinge en schriftelijke informatie over het onderzoek, waaronder begrepen het *informed consent*-formulier, moet zo weinig mogelijk technisch zijn en moet begrijpelijk zijn voor de proefpersoon. De verstaanbaarheid van de informatie zal verhoogd worden door:
 - het gebruik van een eenvoudige taal;
 - het verklaren van technische termen, wanneer hun gebruik noodzakelijk is;
 - de toetsing van de verstaanbaarheid van de gegeven informatie.
- Voordat *informed consent* kan worden verkregen, moet de onderzoeker de proefpersoon ruim de tijd en de gelegenheid geven om naar details van het onderzoek te informeren en om te beslissen over deelname aan het klinisch onderzoek.

- Voordat een proefpersoon deelneemt aan een klinisch onderzoek, moet het *informed consent*-formulier persoonlijk door de proefpersoon getekend en van een datum voorzien zijn, evenals door de persoon die het gesprek over de toestemming heeft gevoerd.
- Als de proefpersoon niet kan lezen, moet er een onpartijdige getuige tijdens het hele gesprek over de toestemming aanwezig zijn. Nadat het schriftelijke *informed consent*-formulier en andere schriftelijke informatie die aan de proefpersoon wordt verstrekt is voorgelezen en uitgelegd aan de proefpersoon en nadat de proefpersoon mondeling toestemming heeft verleend inzake de deelname aan het onderzoek en, indien hij daartoe in staat is, de *informed consent* heeft getekend en persoonlijk van de datum heeft voorzien, moet de getuige het formulier tekenen en persoonlijk van de datum voorzien.
- Zowel het gesprek over de toestemming als het *informed consent*-formulier en alle andere schriftelijke informatie die aan de proefpersonen wordt verstrekt, moeten een uitleg geven aan het volgende:
 - dat het een klinisch onderzoek betreft;
 - het doel van het onderzoek;
 - de behandelingen binnen het onderzoek;
 - de procedures die gevolgd moeten worden;
 - de verantwoordelijkheden van de proefpersoon;
 - die aspecten van het klinisch onderzoek die experimenteel zijn;
 - de risico's of ongemakken voor de proefpersoon;
 - de redelijkerwijs te verwachten voordelen. Als er geen klinisch voordeel voor de proefpersoon wordt bedoeld, moet de proefpersoon hiervan op de hoogte worden gesteld;
 - de alternatieve procedures of behandelingen die eventueel beschikbaar zijn voor de proefpersoon, en de belangrijke potentiële voordelen en risico's;
 - de maatregelen en de schadeloosstelling, indien de proefpersoon schade ondervindt door deelneming aan het onderzoek;
 - de verwachte betaling aan de proefpersoon, indien van

toepassing;

- dat deelname aan het onderzoek vrijwillig is en dat de proefpersoon te allen tijde verdere deelname kan weigeren of zich kan terugtrekken uit het onderzoek, zonder zich te moeten verantwoorden; de proefpersoon moet in zijn beslissingen hieromtrent ondersteund worden;
 - dat de monitor, de toetsingscommissie en de bevoegde autoriteiten rechtstreeks inzage kunnen krijgen in de oorspronkelijke medische dossiers van de proefpersoon om onderzoeksprocedures en -gegevens te verifiëren, zonder inbreuk te maken op de privacy van de proefpersoon en voor zover dat door de relevante wettelijke vereisten is toegestaan;
 - dat de documenten die de identiteit van de proefpersoon aangeven vertrouwelijk worden behandeld en niet openbaar toegankelijk zijn. Bij publicatie van de onderzoeksresultaten zal de identiteit van de proefpersoon vertrouwelijk blijven;
 - dat de proefpersoon tijdig wordt geïnformeerd als er nieuwe informatie beschikbaar komt die relevant kan zijn inzake de bereidheid van de proefpersoon om deelname aan het onderzoek voort te zetten;
 - de persoon met wie contact kan worden opgenomen om nadere informatie over het onderzoek en over de rechten van proefpersonen te verkrijgen en met wie contact moet worden opgenomen als er sprake is van letsel dat samenhangt met het onderzoek;
 - de te voorziene omstandigheden waarin en de redenen waarom de deelname van de proefpersoon aan het onderzoek kan worden beëindigd;
 - de te verwachten duur van deelname van de proefpersoon aan het onderzoek;
 - het geschatte aantal deelnemers aan het onderzoek.
- Voor deelname aan een klinisch onderzoek moet de proefpersoon een kopie ontvangen van het getekende en van de datum voorziene *informed consent*-formulier en van alle andere schriftelijke informatie die aan de proefpersoon is verstrekt. Deze informatie moet ook duidelijk in het dossier van de proefpersoon terug te vinden zijn.

2.3.2.2. *De proefpersoon is niet bekwaam zelf toestemming te verlenen*

- Er moet naar gestreefd worden op een zo verantwoord mogelijke wijze om te gaan met de proefpersoon die niet bekwaam is zelf toestemming te verlenen. Hieronder worden enkele ethische richtlijnen geformuleerd die erop gericht zijn de bescherming van de proefpersoon maximaal te garanderen. Daar wij in ons land over geen juridische regulering inzake plaatsvervangende toestemming beschikken, zijn deze richtlijnen op te vatten als een ethisch raamkader.

- Een proefpersoon is niet bekwaam zelf toestemming te verlenen voor het onderzoek, indien hij daartoe onvoldoende oordeelsvermogen heeft. Het oordeelsvermogen is het vermogen om een niet-onredelijke afweging te maken van de voor- en nadelen van het onderzoek.
 Een lid van het behandelend team (uitgezonderd arts-onderzoeker) en het hoofd van de afdeling of de dienst waar de proefpersoon behandeld wordt, toetsen in een gesprek met de proefpersoon of hij voldoende oordeelsvermogen heeft en moeten hun oordeel verantwoorden.
 De proefpersoon heeft onvoldoende oordeelsvermogen indien hij aan één van de volgende twee voorwaarden niet voldoet:
 - de proefpersoon kan de voor- en nadelen van het onderzoek, zoals de onderzoeker deze op een begrijpelijke wijze heeft meegedeeld en toegelicht, afwegen om te komen tot een beslissing;
 - de proefpersoon motiveert zijn beslissing op een niet-onredelijke wijze, d.w.z. de emotionele en redelijke motieven zijn invoelbaar of begrijpelijk voor een persoon met gezond verstand.

- Een (therapeutisch) onderzoek bij proefpersonen die niet bekwaam zijn om zelf toestemming te geven, mag enkel uitgevoerd worden indien de volgende voorwaarden vervuld zijn:
 - de wettelijke vertegenwoordiger van de patiënt geeft zijn geïnformeerde toestemming onder de voorwaarden, beschreven onder 2.3.2.1.;
 - de verwachte resultaten van het onderzoek kunnen een werkelijk en rechtstreeks nut hebben voor de gezondheid van de proefpersoon;
 - het onderzoek kan niet met een vergelijkbare doeltreffendheid uitgevoerd worden op proefpersonen die bekwaam zijn om erin toe te stemmen;

- de proefpersoon wordt over het onderzoek geïnformeerd op een wijze die overeenstemt met zijn begripsvermogen;
 - de proefpersoon verzet zich niet tegen het onderzoek.
- Enkel de ouders of de voogd zijn wettelijke vertegenwoordiger van de proefpersoon, niet de voorlopig bewindvoerder.

Indien er geen wettelijke vertegenwoordiger is, moet een contactpersoon die de belangen van de proefpersoon behartigt zijn geïnformeerde toestemming geven onder de voorwaarden, beschreven onder 2.3.2.1. In de context van de psychiatrische zorg definiëren wij ‘een contactpersoon die de belangen van de proefpersoon behartigt’ als:

- een meerderjarige persoon die
- bij voorkeur een eerstegraads familiale band met de proefpersoon heeft,
- in de mate van het mogelijke een vertrouwensrelatie heeft opgebouwd met de proefpersoon,
- de belangen van de proefpersoon behartigt, en
- onafhankelijk staat ten opzichte van het onderzoek en de behandeling.

Een lid van het behandelend team (uitgezonderd arts-onderzoeker) en het hoofd van de afdeling of dienst waar de proefpersoon behandeld wordt, toetsen - indien mogelijk samen met de patiënt - of de contactpersoon aan deze voorwaarden beantwoordt en moeten hun oordeel verantwoorden.

Uitzonderlijk en binnen de wettelijke beschermingsmaatregelen kan een onderzoek, waarvan de verwachte resultaten geen rechtstreeks voordeel opleveren voor de gezondheid van de proefpersoon (niet-therapeutisch onderzoek), toegelaten worden indien naast alle hoger beschreven voorwaarden de volgende bijkomende voorwaarden zijn vervuld:

- de doelstellingen van het onderzoek kunnen niet worden bereikt door middel van een onderzoek met proefpersonen die zelf hun geïnformeerde toestemming kunnen geven;
- de te voorzien risico's voor de proefpersonen zijn gering;
- de negatieve invloed op het welzijn van de proefpersonen

- is tot een minimum beperkt en gering;
 - het onderzoek is niet bij wet verboden;
 - er is aan de toetsingscommissie nadrukkelijk een positief oordeel gevraagd over het insluiten van deze proefpersonen.
- Als in uitzonderlijke gevallen (bijvoorbeeld bij patiënt met acute psychotische opstoot) toestemming vooraf van de proefpersoon niet mogelijk is, en de wettelijke vertegenwoordiger van de proefpersoon niet beschikbaar is, moeten de redenen voor het opnemen van de proefpersoon in het onderzoek (in een dergelijke uitzonderlijke situatie), in het protocol beschreven zijn en moet een positief oordeel van de toetsingscommissie gemotiveerd zijn. De proefpersoon of de wettelijke vertegenwoordiger van de proefpersoon moet zo spoedig mogelijk geïnformeerd worden over het onderzoek en er moet toestemming gevraagd worden om het onderzoek voort te zetten.

2.4. OPSTELLEN EN OPVOLGEN VAN HET ETHISCH ADVIES

2.4.1. Resultaat van de beoordeling

- De toetsingscommissie moet een voorstel voor klinisch onderzoek binnen een redelijke termijn beoordelen en moet haar oordeel schriftelijk vastleggen en daarbij duidelijk aangeven welk onderzoek het betreft, en welke documenten zijn beoordeeld.

Het eindoordeel van de toetsingscommissie kan vier vormen aannemen:

- positief oordeel;
 - wijzigingen die moeten worden aangebracht voordat een positief oordeel wordt gegeven;
 - negatief oordeel;
 - beëindiging/opschorting van een eerder gegeven positief oordeel.
- Het is wenselijk dat de beslissing in verband met het eindoordeel in consensus wordt genomen.
- Het resultaat van de beoordeling wordt door de voorzitter van

de toetsingscommissie aan de indiener van het onderzoeksprotocol medegedeeld. Volgende gegevens dienen vermeld te worden:

- titel van het onderzoeksprotocol dat beoordeeld werd;
- identificatienummer van het protocol;
- de namen van de documenten die werden beoordeeld, waaronder het *informed consent*-formulier;
- de naam en titel van de indiener van het onderzoeksprotocol;
- datum en plaats waarop de beslissing van de toetsingscommissie genomen is;
- naam van de voorzitter van de toetsingscommissie;
- namen van de leden van de toetsingscommissie die in de beslissing geparticipeerd hebben;
- een duidelijke omschrijving van het eindoordeel;
- eventuele adviezen, meningen of vereisten die aan het eindoordeel verbonden zijn;

- ingeval een positief oordeel, een opsomming van de verantwoordelijkheden van de onderzoeker;
- ingeval een negatief oordeel, een duidelijke vermelding van de redenen;
- handtekening van de voorzitter van de toetsingscommissie.

2.4.2. *Follow-up evaluatie tijdens het verloop van het onderzoek*

- De onderzoeker, de sponsor, de monitor, de toetsingscommissie en de instelling moeten bij de uitvoering van het onderzoek hun verantwoordelijkheden opnemen, zoals deze beschreven staan in *Good Clinical Practice*.
- De toetsingscommissie moet zich regelmatig op de hoogte stellen van de voortgang van ieder lopend klinisch onderzoek met een frequentie die in verhouding staat tot het risico voor proefpersonen, doch ten minste eenmaal per jaar.
- De toetsingscommissie moet een permanente dialoog onderhouden met de onderzoeker. De onderzoeker moet met de toetsingscommissie contact opnemen in de volgende gevallen:
 - Indien de *investigator's brochure* wordt aangepast tijdens het onderzoek, moet de onderzoeker een kopie van de

- aangepaste versie naar de toetsingscommissie sturen.
- De onderzoeker mag een afwijking of een verandering van het onderzoeksprotocol aanbrengen om direct risico voor de proefpersonen weg te nemen zonder voorafgaand positief oordeel van de toetsingscommissie. De geïmplementeerde afwijking of verandering, de redenen ervoor en, indien van toepassing, de voorgestelde amendement(en) moeten zo spoedig mogelijk worden ingediend bij de toetsingscommissie voor een beoordeling en positief oordeel.
 - Indien ernstige en onverwachte *adverse events* optreden, inclusief klinisch significante afwijkingen van laboratoriumwaarden die met het onderzoek samenhangen, moet de onderzoeker de toetsingscommissie hierover inlichten.
 - Tijdens het onderzoek moet de onderzoeker de toetsingscommissie voorzien van alle documenten waarvoor beoordeling nodig is.
- Als een onderzoek is afgerond, moet de onderzoeker de toetsingscommissie hiervan op de hoogte stellen.

2.4.3. *Administratie*

- De toetsingscommissie moet alle relevante documenten (bijvoorbeeld schriftelijke procedures, ledenlijsten, lijsten van beroepen en affiliaties van leden, ingediende documenten, notulen van vergaderingen en correspondentie) bewaren voor een periode van ten minste drie jaar nadat het onderzoek is afgerond en moet die op verzoek beschikbaar stellen aan de bevoegde autoriteiten.

EVALUEREN VAN PROTOCOLLEN VAN GENEESMIDDELENONDERZOEK

- *Bijwerking:*

Tijdens de klinische ontwikkeling van een nieuw geneesmiddel of van een nieuwe toepassing daarvan, en in het bijzonder wanneer de therapeutische dosering(en) nog niet is/zijn vastgesteld: alle schadelijke en onbedoelde reacties op een geneesmiddel die in verband staan met een bepaalde dosis moeten worden beschouwd als bijwerkingen.

- *Coördinerende onderzoeker:*

Een onderzoeker die de verantwoordelijkheid draagt voor de coördinatie van de onderzoekers in verschillende centra die deelnemen aan een multicentre klinisch onderzoek.

- *Ernstig ongewenst voorval of ernstige bijwerking:*

Elk ongewenst medisch voorval dat bij ongeacht welke dosis: de dood tot gevolg heeft; levensbedreigend is; ziekenhuisopname of verlenging van opname noodzakelijk maakt; tot blijvende of ernstige invaliditeit/arbeidsongeschiktheid leidt.

- *Geïnformeerde toestemming (informed consent):*

De toestemming die een proefpersoon vrijwillig geeft om mee te doen aan een onderzoek, nadat hij er voldoende informatie over heeft gekregen.

- *Good Clinical Practice (GCP):*

Een standaard voor het ontwerpen, opzetten, uitvoeren, vastleggen, analyseren en rapporteren van klinisch onderzoek, die zeker stelt dat de gegevens en de gerapporteerde resultaten betrouwbaar en nauwkeurig zijn, en dat de rechten, integriteit en vertrouwelijkheid van proefpersonen beschermd worden.

- *Klinisch onderzoek:*

Elk onderzoek bij de mens dat ten doel heeft vast te stellen of te verifiëren wat de klinische, farmacologische en/of farmacodynamische effecten zijn van een onderzoeksproduct, en om alle bijwerkingen van het onderzoeksproduct vast te stellen, en om

opname, distributie, metabolisme en uitscheiding van een onderzoeksproduct te bestuderen met het doel de veiligheid en werkzaamheid ervan vast te stellen.

· *Klinisch onderzoeksrapport:*

Een beschrijving van een onderzoek met een therapeutisch, profylactisch of diagnostisch middel dat is uitgevoerd in de mens, waarin de klinische en statistische beschrijving, presentaties en analyses in één rapport volledig zijn geïntegreerd.

· *Monitoring:*

Het bewaken van de voortgang van een klinisch onderzoek, en van de uitvoering, het vastleggen van de gegevens en de rapportage hiervan conform het protocol, *Good Clinical Practice* en de relevante wettelijke vereisten.

· *Multicentre klinisch onderzoek:*

Een klinisch onderzoek dat volgens één en hetzelfde protocol, maar op meer dan één lokatie en ook door meer dan één onderzoeker wordt uitgevoerd.

· *Onderzoeker:*

Een persoon die verantwoordelijk is voor de uitvoering van een klinisch onderzoek in een ziekenhuis.

· *Onderzoeksbroschure (Investigator's Brochure):*

Een samenvattend overzicht van klinische en pre-klinische gegevens betreffende het onderzoeksproduct dat relevant is voor het bestuderen van het onderzoeksproduct bij proefpersonen.

· *Onderzoeksproduct:*

Een farmaceutische vorm van een actief bestanddeel of van een placebo dat getest wordt of als referentie wordt gebruikt in een klinisch onderzoek.

· *Ongewenst voorval:*

Elk ongewenst medisch voorval bij een patiënt of proefpersoon aan wie een farmaceutisch product is toegediend dat niet noodzakelijk een oorzakelijk verband heeft met deze behandeling.

· *Pre-klinisch onderzoek:*

Biomedisch onderzoek dat niet bij proefpersonen wordt

uitgevoerd.

· *Proefpersoon:*

Een persoon die deelneemt aan een klinisch onderzoek, ofwel als gebruiker van het onderzoeksproduct ofwel als controlepersoon.

· *Protocol:*

Een document waarin de doelstellingen, de opzet, methodologie, statistische overwegingen en de organisatie van een onderzoek staan beschreven. Het protocol beschrijft doorgaans ook de achtergrond van en de verantwoording voor het onderzoeksproject.

· *Protocolamendement:*

Een schriftelijke beschrijving van een wijziging of een formele verduidelijking van een protocol.

· *Randomisatie:*

Het proces van het indelen van proefpersonen in behandelings- of controlegroepen door middel van willekeurige toewijzing, om zo subjectieve beïnvloeding uit te sluiten.

· *Relevante wettelijke vereisten:*

Alle wet- en regelgeving die van toepassing is op het uitvoeren van klinisch geneesmiddelenonderzoek.

· *Sponsor:*

Een persoon, bedrijf, instelling of organisatie die de verantwoordelijkheid neemt voor het initiëren, organiseren en/of financieren van een klinisch onderzoek.

· *Toetsingscommissie:*

Een onafhankelijke, instellingsgebonden commissie, bestaande uit artsen, farmacologen, apothekers, verpleegkundigen, juristen en ethici die alle protocollen van geneesmiddelenonderzoek met mensen onderzoekt en evalueert op het vlak van wetenschappelijke deugdelijkheid en ethische en juridische aanvaardbaarheid.

· *Wettelijke vertegenwoordiger:*

Een persoon die volgens de wet bevoegd is namens een beoogd proefpersoon in te stemmen met deelname van die proefpersoon aan een klinisch onderzoek.

EVALUEREN VAN PROTOCOLLEN VAN GENEESMIDDELENONDERZOEK

- BUIJSEN, M. - VAN LEEUWEN, E., De deskundigheid van medisch-ethische toetsingscommissies voor mensgebonden onderzoek, in *Tijdschrift voor gezondheidsethiek* (1999) nr. 4 221-232.
- Code van geneeskundige plichtenleer van de Nationale Raad van de Orde der Geneesheren, Brussel, 1995.
- COUNCIL OF EUROPE (Directorate of Legal Affairs), Convention for the Protection of Human Rights and Dignity of the Human Being with Regard to the Application of Biology and Medicine. Convention on Human Rights and Biomedicine, European Treaty Series - No. 164, Oviedo, 4 november 1997. (Officieuze Nederlandse vertaling in: *Tijdschrift Nationale Raad Orde van Geneesheren* 7 (1998) nr. 82 29-36)
- DE DEYN, P. - D'HOOGHE, R. - SCHAFER, A. (ed.), *The Ethics of Animal and Human Experimentation*, John Libbey, Londen, 1994.
- EFGCP, *Guidelines and Recommendations for European Ethics Committees*, 1997.
- EUROPEAN PARLIAMENT AND THE COUNCIL OF THE EUROPEAN UNION, Amended Proposal for a European Parliament and Council Directive on the Approximation of the Laws, Regulations and Administrative Provisions of the Member States Relating to the Implementation of Good Clinical Practice in the Conduct of Clinical Trials on Medicinal Products for Human Use, 1999.
- GCP-BEGELEIDINGSCOMMISSIE, *Internationaal Richtsnoer voor Good Clinical Practice voor het onderzoek met geneesmiddelen*. Vertaling naar de Nederlandse praktijk, Utrecht, 1998.
- INTERNATIONAL CONFERENCE ON HARMONISATION of Technical Requirements for the Registration of Pharmaceuticals for Human Use (ICH), *Guideline for Guidance on Good Clinical Practice*, 1 mei 1996.

- *IRB. A Review of Human Subjects Research*. Vaktijdschrift, gepubliceerd door The Hastings Center, Garrison, NY 10524-5555, USA. Tel. (914)424-4040 Fax (914)424-4545
- KONINKLIJKE ACADEMIE VOOR GENEESKUNDE VAN BELGIE, Richtlijnen in verband met informed consent voor medisch wetenschappelijk onderzoek, Brussel, 1999.
- NYS, H., Klinisch geneesmiddelenonderzoek juridisch in de tang?, in *Rechtskundig weekblad* (1993-1994) nr. 37 1325-1328.
- WEISSTUB, D.N. (ed.), *Research on Human Subjects. Ethics, Law and Social Policy*, Pergamon, Oxford, 1998.
- Discussiegroep op internet voor leden van toetsingscommissies. Aansluiten kan door e-mail te sturen naar de beheerder van de discussielijst, Prof. Dr. Patrick Cras, Universitaire Instelling Antwerpen: Cras@uia.ua.ac.be